

SHEET PREPARATION TO BE APPLIED TO ORAL MUCOSA

Patent number: JP63310818
Publication date: 1988-12-19
Inventor: TATARA MITSUTOSHI; ISHIKAWA SHINICHI; MAEDA SHINGO; MORIOKA SHIGEO
Applicant: SATO PHARMA
Classification:
- international: A61K9/70
- european:
Application number: JP19870145201 19870612
Priority number(s): JP19870145201 19870612

Abstract of JP63310818

PURPOSE:To obtain the titled preparation having excellent shape-stability when applied to oral mucosa and having excellent adhesivity to the mucosa and high flexibility and durability of drug action, by using a pullulan (derivative) as a tacky adhesive agent. **CONSTITUTION:**A sheet preparation to be applied to oral mucosa is prepared by using a tacky adhesive agent consisting of pullulan and/or a pullulan derivative (e.g. water-soluble pullulan ester or pullulan ether) and, as necessary, a plasticizer such as polyhydric alcohol or amides added to the pullulan. The drug-releasing rate of the preparation can be controlled by covering the total or a part of the sheet excluding the surface contacting with the oral mucosa with a film of a (co)polymer of a cellulose derivative, (meth)acrylic acid derivative, etc.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-310818

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)12月19日

A 61 K 9/70

V-6742-4C

審査請求 有 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 シート状口腔粘膜付着製剤

⑯ 特 願 昭62-145201

⑰ 出 願 昭62(1987)6月12日

⑱ 発 明 者	多々良 光 敏	神奈川県川崎市多摩区宿河原325
⑲ 発 明 者	石 川 慎 一	埼玉県上福岡市元福岡2-3-6
⑳ 発 明 者	前 田 真 悟	千葉県千葉市越智町705-302
㉑ 発 明 者	森 岡 茂 夫	神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1352-185
㉒ 出 願 人	佐藤製薬株式会社	東京都品川区東大井6丁目8番5号
㉓ 代 理 人	弁理士 田代 蒸 治	

明 細 書

1. 発明の名称

シート状口腔粘膜付着製剤

2. 特許請求の範囲

(1) ブルラン及び／又はブルラン誘導体を粘着剤とするシート状口腔粘膜付着製剤。

(2) シートの粘膜付着面を除く全面もしくは一部を膜で被覆してなる特許請求の範囲第1項記載の製剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はシート状口腔粘膜付着製剤に関する。さらに詳しくは、粘膜に対し強い付着力を有するブルラン及び／又はブルラン誘導体を粘着剤とするシート状口腔粘膜付着製剤及びこれに薬物の放出を制御し治療効果を高めるためにシートの粘膜付着面を除く全面もしくは一部を膜で被覆してなるシート状口腔製剤に関する。

従来の技術

従来、薬物投与には経口投与、注射等が一般的

であるが、経口投与は消化管における分解の速いもの、吸収されても体内での代謝の速いものには適当でなく、胃腸障害をおこしやすいものにも適当でない。また注射は患者自身による投与が困難であり、患者に疼痛を与えるばかりでなく、筋肉痙攣を起す危険性もある。

近年、このような薬物の新しい投与経路として、経皮吸収製剤や徐放性マイクロカプセル等が検討されている。経皮吸収製剤は通例軟膏剤や貼付剤等の形で投与されるが、皮膚の状態、年齢、性別、適用部位等により薬物吸収量や吸収速度が大きく影響を受ける欠点がある。

とくに口腔内における疾患において、たとえば歯槽膿漏、口内炎、歯痛に対しては、従来より種々の薬物を軟膏や液剤等の形で局所塗布する治療法がとられてきたが、このような方法では塗布後短時間のうちに唾液等に溶解して飲み下されてしまい、薬効の持続時間を長く保てないという欠点があった。また、種々の疾患に対し、口腔粘膜から薬物を吸収させようとして、舌下錠、トローチ

剤、バツカル剤などを用いることも行なわれている。

これらのうち舌下錠は速効性を期待して用いるものであり、トローチ剤は口腔内疾患に対して局所的に作用させるものであり、バツカル剤は口腔粘膜から薬物を徐々に吸収させて、口腔内疾患に限らず種々の疾患を治療するものである。

しかしこれらの従来の製剤は、口腔内に異物感を与えたり、かみくだいたり、飲み込んでしまうといった服用をされる欠点を有し、さらに口腔内での保持時間が比較的短く、薬物吸収量の点でも充分とはいえない状況にある。

一方、これらの欠点を補うべく、ゲル化能を有する各種粘膜付着剤が提案されている。

発明が解決しようとする問題点

しかし、これらの多くは粘膜に付着固定するのに時間を要す、粘膜に対する付着力が弱いため使用中ではがれやすい、付着時間が比較的短い、あるいは粘膜付着面以外からの薬剤の流出がおこる等の欠点を有しており、柔軟性、付着性および

ドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースの様な半合成系；ポリアクリル酸およびその塩、アクリル酸共重合体およびその塩、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸共重合体、ポリビニルピロリドンのような合成系などを一般的に挙げることができる。これらの中でフィルム成形性および得られるフィルムの強度、柔軟性、とくに粘膜に対する付着性の点から鋭意検討を行なった結果、プルランおよび／またはその誘導体がとくに好ましいことがわかった。粘膜に対する付着性試験はレオメーター（不動工業株式会社製）によって行なった。

本発明でいうプルランとは、黒酵母といわれる不完全菌 *Aureobasidium pullulans* を、炭素源として蔗糖、マルトース、澱粉部分分解物を用いて培養した際に、その菌体外に生産される多糖類であり、その水溶液は無味、無臭である。プルランの分子量は、とくに限定されないが、本発明に用いる際得られるフィルムの機械的強度、造膜性の

とくに使用感の面においてより優れた特性を有する付着性徐放性製剤が強く要望されているのが現状である。

本発明はかかる現状に鑑み、口腔粘膜に貼付した際優れた形態安定性を有し、粘膜への密着性、柔軟性、薬効持続性にすぐれた新規なシート状口腔粘膜付着製剤を提供することにある。

問題を解決するための手段

本発明は、粘膜に対し強い付着力を有するプルラン及び／又はプルラン誘導体を粘着剤とするシート状口腔粘膜付着製剤及びこれに粘膜付着面を除く全面もしくは一部を、薬物の放出を制御する為の膜で被覆してなるシート状口腔粘膜付着製剤を提供することにある。

なお、水に溶解またはゲル化して粘膜に対し付着性を有する粘着剤としては、一般にアルギン酸ナトリウム、トラガントゴム、アラビアゴム、デキストリン、デキストラン、プルラン、アミロース、ゼラチン、カラギーナン、キトサンの様な天然系；メチルセルロース、エチルセルロース、ヒ

点から5～50万の範囲のものが好ましい。一方、水溶性プルランエーテルおよび水溶性プルランエステルはプルランを原料にして合成される誘導体であり、プルランの水溶性を維持し得る範囲で各種の基に置換したものである。水溶性プルランエーテルの代表例としては、メチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル等があげられ、水溶性プルランエステルの代表例としては、アセテート、ブチレート等があげられる。

これら、プルラン、水溶性プルランエーテルおよび水溶性プルランエステルで製したシートは、湿潤した粘膜に貼付した際速かに強い付着力を示す。

また本シート中には、粘着剤としてのプルラン及び／又はプルラン誘導体の他にシートに柔軟性を与え凹凸のある歯肉部、運動の激しいほお部等への密着性を高めるため可塑剤を添加することができる。

このような可塑剤としては、たとえばグリセリン、エチレングリコール、ソルビトール、マルチ

トール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、マンニトール、キシリトール等の多価アルコール、または1,2,6-ヘキサントリオール、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジエチレントリアミン、トリエチレントトラミン、エタノールアミン、プロピルアミン等のアミン類、フタル酸ジブチル、酢酸ラノリン、モノステアリン酸エチレングリコール等のエステル類等が挙げられる。これらの中から1種または2種以上選択して添加すれば良い。添加量は、とくに限定されないが得られる製剤の柔軟性および成型性の点から全量の5～60%、好ましくは10～40%の間で用いる。

なお、本製剤においてシートを膜で被覆する場合、本製剤からの薬物の放出は、粘膜付着面および/または粘膜非付着面の全面もしくは1部からおこなわれ、その放出性はシートを被覆する膜の材質および被覆形態で制御される。膜の材質としては、口腔内に適用しうるものであれば特に限定

されないが、シートの柔軟性を損なうことなく目的とする薬物放出を得るものが好ましい。

膜の材質の具体例としては、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース誘導体、メタアクリレートと塩化トリメチルメタアクリルエチルアンモニウムとの共重合体、ジメチルアミノエーテルメタアクリレートとその他の中性のメタアクリレートとの共重合体等のアクリル酸もしくはメタアクリル酸誘導体、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等のビニル誘導体、酢酸フタル酸デンプン等の糖類多価アルコール誘導体等が挙げられる。

これらのうち1種もしくは2種以上を選択してシートの表面を被覆する。

さらにこの膜には、シート中の薬物放出の制御性を高める為、必要に応じて上記材質に加えて、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、プロピレンオキシドエチ

レンオキシド共重合体等の薬物の膜透過性を変化させる物質を配合することができる。

またシートを被覆する部位は、シートの口腔粘膜への付着面を除く全面もしくは一部であり、特に限定されないが、一般的には、シートの片面に制御膜を積層して二層構造の製剤とするが(第1図)、薬物の放出を促進する為、制御膜の一部を開放してもよく(第2図)、また長時間にわたるシートの形状保持、および薬物放出を得る為、シートの粘膜付着部の面積を小さくしてもよい(第3図)。

また本発明において使用できる薬剤とは、粘膜部または粘膜の炎症部に適用して全身的または局所的な治療効果および予防効果の期待し得る医薬であり、徐放化によりさらに効果の増大が期待し得る薬剤の単独または2種以上の混合薬剤である。かかる薬物の例としては、たとえばアセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブ

プロフェン、インドメタシン、コルヒチン、プロベネジド等の鎮痛消炎薬； α -キモトリブシン等の消炎酵素；ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等の消炎ステロイド類；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；塩酸テトラサイクリン、ロイコマイシン、フラジオマイシン、ペニシリンおよびその誘導体、セファロsporin誘導体、エリスロマイシン等の抗生物質；スルファチアゾール、ニトロフラゾン等の化学療法薬；ベンゾカイン等の局所麻酔薬；ジギタリス、ジゴキシン等の強心薬；ニトログリセリン、塩酸ババベリン等の血管拡張薬；リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去たん薬；塩酸クロルヘキシジン、ヘキシルレゾルシン、塩化デカリニウム、メタクリジン等の口内殺菌薬；ベプスタチン、アズレン、フェノバリンおよびビタミンU等の消化器管用薬；塩化リゾチーム、デキストラナーゼ等の酵素；インシュリン等の血糖降下薬；その他止血薬、性ホルモン類、血

圧降下薬、鎮静薬、抗悪性腫瘍薬等があげられる。

これらの薬物は1種または配合禁忌でない場合には、2種以上を混合して用いることができる。

実施例

以下に実施例により、本発明をさらに具体的に詳述する。

粘着シート製造工程

プルラン（平均分子量20万）80g、濃グリセリン30g、アズレンスルホン酸ナトリウム8gに水を加えて全量400gとし、均一に混合後脱泡する。

これをプラスチック板上に展延し、温風乾燥し厚さ500 μ m、水分1%のフィルムを得る。これを直径12mmの円状に打ち抜いたものをシート（A）とする。

制御膜コーティング工程

シート（A）を第4図に示すように回転軸に固定した直径10mmのドラムに密着させたのちコーティング液（エチルセルロース5%／クロロホルム溶液）に5秒間浸す。ドラムをコーチン

グ液から取り出し、500rpmで回転させ過剰のコーティング液を除去する。温風乾燥によりクロロホルムを完全に除去しシート（A）をドラムより外す。

こうしてシートの片面に直径10mmの粘着部を有する直径12mmのシート状口腔粘膜付着製剤（第5図）を得る。

試験法

実施例で得たシート状口腔粘膜付着製剤を10人のパネラーの上顎歯肉部に付着させ、30分間隔で自然流出唾液をサンプリングし、唾液中の薬物濃度の時間推移を測定した。

結果

本製剤は、10人のパネラーの歯肉部粘膜にすみやかに付着し、異和感、会話の障害等を訴えることなく、かつ第6図に示すように長時間にわたり薬物の一定唾液中濃度を維持した。

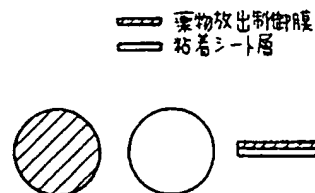
4. 図面の簡単な説明

添付図面中、第1、2及び3図は本発明による製剤の正面及び側面図、第4図は制御膜コーチン

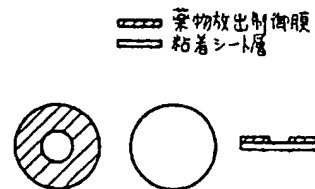
グ工程を示す略示図、第5図は第4図の工程により得られた製剤の正面及び側面図、第6図は本発明による製剤の使用による唾液中薬物濃度と時間との関係を示すグラフである。

代理人 弁理士 田 代 丞 治

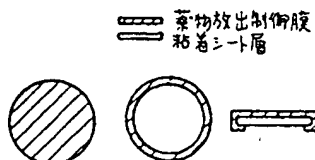
第 1 図



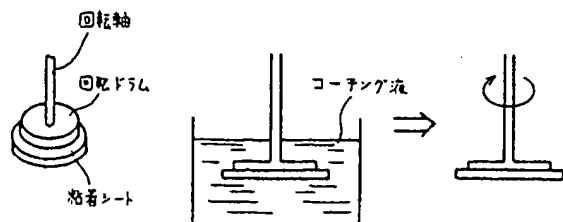
第 2 図



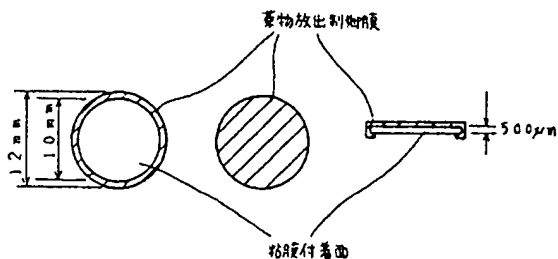
第 3 図



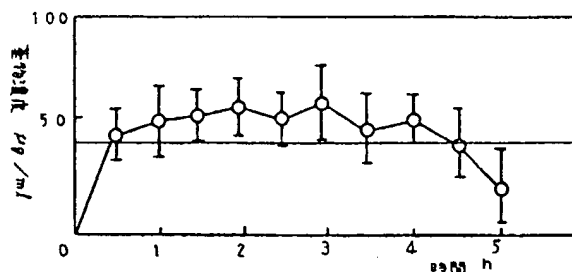
第 4 図



第 5 図



第 6 図



手続補正書

昭和62年8月14日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願昭 62-145201 号

2. 発明の名称

シート状口腔粘膜付着製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 佐藤製薬株式会社

4. 代理人 〒103

住所 東京都中央区八重洲1丁目9番9号

東京建物ビル (電話271-8506 代表)

氏名 (6171) 弁理士 田代 烈 治



5. 補正により増加する発明の数 0

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄。

7. 補正の内容

1. 第4頁第2行の「付着性徐放性製剤」を「付着性製剤」と訂正する。

2. 同頁第6行の「柔軟性、薬効持続性にすぐれた」を「柔軟性にすぐれた」と訂正する。

3. 第7頁第8行の「ミン類、」と「フルル酸ジブチル」との間に「トリアセチン、」を挿入する。

4. 第9頁第12行の「薬剤とは」を「薬物は」と訂正する。

5. 同頁第14乃至17行の「医薬であり、… 2種以上の混合薬剤である」を「ものであればとくに限定されない」と訂正する。

6. 第10頁第17行の「ペプスタチン」を「ペプスタチン」と訂正する。

7. 第11頁第2乃至3行の「配合禁忌でない

場合には、」を「必要に応じて」と訂正する。